□ 원 저 □

초기 당뇨병성 신증과 동반된 Erythropoietin 결핍성 빈혈에 대한 합성 조혈호르몬의 치료효과

연세대학교 의과대학 내과학교실

김대중·김수경·김형진·김유미·윤용석·안철우·차봉수·송영득
임승길·김경래·이현철·허갑범

Therapeutic Effect of Recombinant Human Erythropoietin on Anemia with Erythropoietin Deficiency in Early Diabetic Nephropathy

Dae Jung Kim, M.D., **Soo Kyung Kim,** M.D., **Hyeung Jin Kim,** M.D., **Yoo Mee Kim,** M.D., **Yong Seok Yun,** M.D., **Chul Woo Ahn,** M.D., **Bong Soo Cha,** M.D., **Young Duk Song,** M.D., **Sung Kil Lim,** M.D., **Kyeong Rae Kim,** M.D., **Hyun Chul Lee,** M.D., **Kap Bum Huh,** M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

- Abstract -

Backgroud: We have previously reported that reduced erythropoietin (Epo) responsiveness to anemia could explain the anemia in diabetic patients before advanced diabetic nephropathy. Thus, the aim of this randomized prospective study is to investigate the therapeutic effect of recombinant human erythropoietin (rHuEpo) on anemia with Epo deficiency in early diabetic nephropathy.

Methods: Twenty-nine diabetic patients with the normocytic normochromic anemia of Epo deficiency were randomized into Epo-treatment group (n=20, M:F=8:12, mean age=52.9±9.2) and control group (n=9, M:F=4:5, mean age=53.6±12.4). Twenty patients of Epo-treatment group were treated with rHuEpo (Epokine^{R} (CheilJedang Co.) 4,000unit/day SC., 3 times/week) for 8 weeks. The Epo-treatment group were divided into the responder or non-responder. Patients with increments in Hemoglobin (Hb) during the follow-up duration was above 2 g/dL, or with the final Hb was above 14 g/dL in men or 13g/dL in women were decided the responder. In order to analyze factors affecting the therapeutic effects of rHuEpo, the clinical and biochemical characteristics were compared between the responder and non-responder group.

Results: There was no difference in the clinical and biochemical characteristics between the Epo-treatment and the control group at randomization. The responder

접수일자: 2001년 8월 13일, 통과일자: 2001년 9월 14일, 책임저자: 이현철, 연세대학교 의과대학 내과학교실
* 본 연구는 (주)제일제당의 약품지원에 의해 이루어졌음.

group (n=14) had significant increments in Hb, compared to the non-responder group (n=6) or the control group (13.6±1.0 vs. 10.1±1.5 vs 11.2±1.2 g/dL, p < 0.001, respectively). The treatment duration of rHuEpo in the responder group was 4.9± 2.3 weeks. Among the Epo-treatment group, there was no differences between the responder and the non-responder group in sex, age, duration of diabetes, serum creatinine level, 24 hour urinary albumin excretion rates, HbA_{1C}, frequency or severity of microangiopathy, and serum Epo level. However, the responder group had higher serum ferritin (240.3±108.4 vs 25.8±3.0 μg/L, p<0.05) and transferin saturation level (32.7±7.9 vs 21.2±5.3 %, p<0.05).

Conclusion: These results concluded that the administration of rHuEpo could be useful in treating anemia with Epo deficiency in early diabetic nephropathy and that the degree of iron storage and functional iron deficiency might affect the therapeutic effects of rHuEpo on this type of anemia **(J Kor Diabetes Asso 25:364 ~ 373, 2001).**

Key Words: Anemia, Erythropoietin, Diabetic nephropathy, Recombinant erythropoietin

서 론

빈혈은 당뇨병 환자에서 흔히 볼 수 있으며, 빈혈의 원인은 진행성 당뇨병성 신증, 철결핍, 만성 염증성질환, 악성종양, 만성 감염 등으로 다양하다[1~2]. 하지만 실제 임상에서는 일반적인 신체검진이나 혈액학적 검사에서 분명한 원인을 밝힐 수 없는 빈혈을 종종 경험하게 되는데, 이런 비정형 빈혈의 원인과 기전 및 치료방법에 대한 관심이 증가하고 있다[3~7].

본 연구자 등도 원인미상의 빈혈을 동반한 당뇨병 환자에서 혈중 erythropoietin (Epo) 농도가 같은 정도의 빈혈을 동반한 비당뇨병 대조군에 비해 매우 낮은 경우를 관찰할 수 있었고[8], 이런 환자에게 합성 조혈호르몬 (recombinant human erythropoietin, rHuEpo)의 투여를 통해 빈혈이 교정되는 것은 빈혈에 대한 Epo의 반응성 감소, 즉 Epo의 절대적 또는 상대적 결핍이 당뇨병 환자에서 흔히 보이는 원인미상의 빈혈과 연관되어 있음을 알 수 있었다[3~8].

Epo은 빈혈과 조직내 저산소증에 반응하여 신세뇨관 주위 간질조직내 제1형 섬유아세포 간질세포 (fibroblast type 1 interstitial cell)에서 생성되는 당단백 호르몬으로 골수에서 적혈구의 생성을 촉진하는 작용을 한다[9~11].

rHuEpo은 용량에 비례하여 골수에서 적혈구의 생성을 증가시키는 호르몬으로 알려져 있다[12~13]. 일차적으로 신부전 환자의 빈혈을 치료하는데 널리 사용되고 있으며, 최근에는 Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 환자에서 지도부딘 치료로 인해 발생한 빈혈이나 항암화학요법으로 인해 발생한 빈혈의 교정을 위해서도 사용되고 있다[14~15].

초기 당뇨병성 신증 환자에서 발생한 빈혈의 치료를 위해 rHuEpo을 투여한 연구는 최근 들어 보고되고 있다[3~6]. 또한 당뇨병성 신증에서 혈색소의 적정치는 연구되어 있지 않지만, 혈색소치가 10 g/dL 미만인 환자에서 좌심실비대, 뇌기능 및 삶의 질이 악화된다는 증거가 있다. 따라서 rHuEpo의 치료는 빈혈을 교정하는 것 뿐 아니라 삶의 질을 향상시키는데 유용하다고 할 수 있다[16~18].

이에 저자 등은 초기 당뇨병성 신증과 동반된 Epo 결핍성 빈혈을 가진 환자를 대상으로 하여 첫째 rHuEpo 투여군과 비투여군으로 나누어 rHuEpo에 대한 반응을 관찰하고자 하였으며, 둘째 rHuEpo 투여군중 rHuEpo에 대한 반응군과 비반응군으로 구분하여 rHuEpo의 반응에 영향을 미치는 임상적, 검사실적 차이를 비교분석 하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

대상 환자는 본원 당뇨병센터에 내원하거나 내분비내과에 입원한 당뇨병 환자 중 Epo 결핍성 빈혈을 진단받은 환자를 대상으로 하였으며, 혈색소치가 남자는 12 g/dL 이하, 여자는 11 g/dL 이하인 경우를 연구 대상으로 하였다.

1형, 2형 당뇨병 구분없이 연구 대상에 포함하였으며, 진행성 당뇨병성 신증을 배제하기 위하여 혈중 크레아티닌치가 1.5 mg/dL 이하이거나 24시간 크레아티닌 청소율이 40.0 ml/min/1.73 m^2 이상인 환자를 대상으로 하였다.

빈혈의 원인이 될 수 있는 이차적인 질환을 배제하기 위하여 첫째 간질환, 악성종양, 신장질환, 출혈, 결핵, 류마티스관절염, 루프스, AIDS 등 만성 질환이 동반된 환자, 둘째 검사실 소견상 철, 비타민 B12, 엽산 결핍 등이 있는 환자, 셋째 철분제제를 투여하는 환자 등을 연구 대상에서 제외하였다. 철결핍성빈혈은 혈청 철 농도가 30 μg/dL 미만이고 혈청 ferritin 농도가 15 μg/L 미만인 경우로 하였다.

대상 환자들에게 당뇨병 및 고혈압의 과거력 및 빈혈의 원인이 될 수 있는 질환에 대한 문진을 시행하였으며, 공복혈당, 당화혈색소, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 혈청 철, 총철결합능(total iron-binding capacity, TIBC), ferritin 등을 측정하였고, 혈색소, 헤마토크릿, 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구혈색소량(mean corpuscular hemoglobin, MCH)을 측정하였다. Transferrin saturation은 혈청 철의 TIBC에 대한 비율(%)로 계산하였다. 24시간 소변을 수집하여 요중 알부민 정량을 하였고, 혈청 크레아티닌치와 요중 크레아티닌치를 측정하여 creatinine clearance를 계산하였다.

혈청 Epo는 EPO-Trac™ (DiaSorin Inc, Stillwater, Minnesota, USA)을 이용한 ^{125}I Radioimmunoassay 법으로 측정하였으며, 본 연구소의 비빈혈 환자에 대한 혈청 Epo의 정상치는 9.1-30.8 mIU/mL이었다.

2. 연구 방법

1) rHuEpo의 치료효과

전체 환자를 무작위로 rHuEpo (Epokine®, (주)제일제당) 투여군과 대조군으로 나누고, 투여군의 경우 Epokine®을 체중에 관계없이 4000단위를 주 3회씩 최고 8주간 피하주사하였다. 투약기간 동안 2주마다 혈색소치를 측정하여 남자의 경우 14 g/dL 이상으로 올라가거나 여자의 경우 13 g/dL 이상으로 올라간 경우 Epokine® 투여를 중단하였다. 한편 대조군은 Epokine®을 투여하지 않고 경과를 관찰하면서 2주마다 혈색소를 측정하였으며, rHuEpo 투여군과 대조군 사이의 혈색소의 변화를 비교하였다.

2) rHuEpo에 대한 반응군과 비반응군의 비교

rHuEpo 투여군중 반응군은 8주 내에 남자의 경우 14 g/dL, 여자의 경우 13 g/dL 이상으로 증가된 경우나 치료전 혈색소에 비해 2 g/dL 이상 상승한 경우로 하였으며, 목표치에 도달하지 못한 경우를 비반응군으로 하였다.

그리고 반응군과 비반응군으로 나누어 양 군간에 혈당조절 정도, 당뇨병과 관련된 미세혈관병증(신증, 신경병증, 망막증) 유무, 신기능을 비롯한 검사실적 소견 등의 차이를 비교하였다.

3) 통계 분석

모든 자료의 통계분석은 SPSS (Window release 10.0)를 이용하였으며, 기술통계값은 평균±표준편차, 또는 전체에 대한 백분율로 표현하였다. 합성조혈호르몬 투여에 대한 반응은 ANOVA를 이용하였으며, 합성조혈호르몬에 대한 반응군과 비반응군의 임상적 변수는 t-test for independent samples, Chi-square 검정을 이용하여 비교하였다. p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 처리하였다.

결 과

1. 연구대상 환자군의 임상적 특성

Epo 투여군은 20예(남:여=8:12), 대조군은 9예(남:여=4:5)였으며, Epo 투여군과 대조군 사이의 성별, 연

Table 1. Clinical and Biochemical Characteristics of the two Groups

	Epo-treat	Control	p
n	20	9	
Sex (M:F)	8:12	4:5	1.000
Age (years)	53±9	53±12	0.875
Duration of diabetes	13±5	12±7	0.677
Retinopathy (n)	18	6	0.287
Nephropathy (n)	19	7	0.220
Neuropathy (n)	18	6	0.287
Serum creatinine (mg/dL)	1.2±0.2	1.1±0.3	0.153
24-h urine albumin (mg/day)	3254±2608	3209±2710	0.966
Fasting blood glucose (mg/dL)	156±55	193±71	0.141
HbA_{1c} (%)	8.9±2.3	9.4±1.3	0.489
Serum Epo conc (IU/L)	13.6±2.7	16.6±5.2	0.273

Data are n, means±SD.

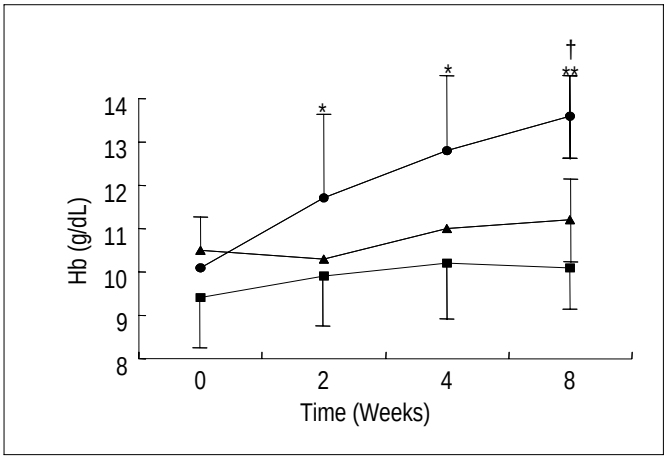

Fig. 1. Change of hemoglobin level in the Epo treatment groups (responder (●), non-responder (■) and the control group (▲). *; $p<0.05$ vs. non-responder, **; $p<0.001$ vs. non-responder, †; $p<0.01$ vs. control group.

령, 당뇨병의 유병기간, 당뇨병성 미세혈관합병증의 유무, 혈청 크레아티닌치, 24시간 소변내 알부민농도, 공복혈당, 당화혈색소의 차이는 없었다. 또한 혈청 Epo 농도는 10.6~22.4 mIU/mL의 범위내에 있었으며 양군 간의 차이는 없었다(Table 1).

한편 Epo 투여군에서 Epo 투여에 따른 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

2. rHuEpo 투여에 따른 혈색소치의 변화

Epo 투여군중 반응군과 비반응군, 그리고 대조군의 혈색소치의 변화를 비교하였을 때 치료전의 세군간의 혈색소치의 차이는 없었다($p=0.089$, Fig. 1). 치료후 2주

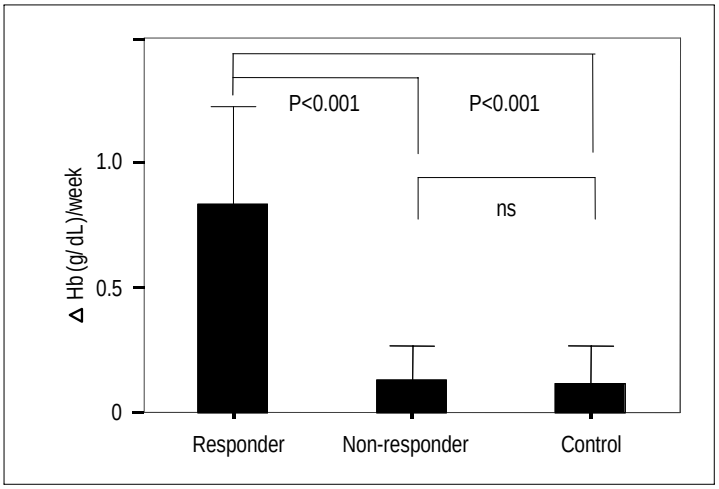

Fig. 2. Change of hemoglobin level in the Epo treatment groups and the control group.

Table 2. Clinical Characteristics between the Responder and Non-Responder Group

	Responder	Non-responder	p
n	14	6	
Duration of diabetes (years)	11±5	16±5	0.106
24-h urine albumin excretion (mg/day)	3470±2948	2750±1673	0.586
Serum creatinine (mg/dL)	1.2±0.2	1.3±0.2	0.709
Retinopathy (n)	12	6	1.000
Nephropathy (n)	13	6	1.000
Neuropathy (n)	13	5	0.521
Pre-treatment HbA_{1C} (%)	8.6±2.1	9.3±2.9	0.556
Post-treatment HbA_{1C} (%)	8.0±2.2	7.9±1.4	0.865
MCV (fl)	91.7±5.7	87.2±3.5	0.090
MCH (pg)	31.2±2.5	29.9±1.1	0.119

Data are n, means±SD. *, $p<0.05$.

부터 반응군의 혈색소의 상승은 관찰되었고 치료전의 혈색소치를 비해 의미있는 상승을 보였다 ($p<0.001$). 반응군의 평균 rHuEpo 투여기간은 4.9±2.3주였으며, 혈색소치의 상승소견은 8주까지 지속적으로 관찰되었다.

반응군은 비반응군에 비해 치료후 2주부터 혈색소치의 차이를 보였고 ($p=0.048$), 4주와 8주째 혈색소의 차이는 더욱 증가하였다 (각각 $p=0.028$, $p<0.001$). 반응군과 대조군의 혈색소치를 비교했을 때 8주째 의미있는 차이를 관찰하였다 ($p=0.004$). 한편 비반응군과 대조군은 치료전과 치료진행 동안 의미있는 차이를 보이지 않았다.

세 군간의 주당 혈색소치의 변화 (ΔHb/week)를 비교했을 때 각각 0.83±0.39, 0.13±0.14, 0.11±0.15 g/dL/week로 반응군은 비반응군과 대조군에 비해 의미있는 차이를 보였으며 ($p<0.001$), 비반응군과 대조군 사이에는 차이가 없었다 ($p=0.995$, Fig. 2).

3. 반응군과 비반응군의 임상적 특성 비교

반응군과 비반응군 사이의 임상적 특성을 비교했을 때 당뇨병의 유병기간, 혈청 크레아티닌치, 24시간 소변 알부민농도, 당뇨병성 미세혈관합병증의 유무, 치료전후의 당화혈색소에 차이는 없었다(Table 2).

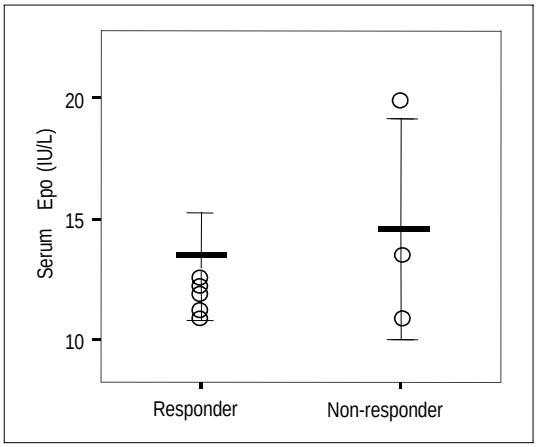

Fig. 3. Serum Epo concentration in the responder and the non- responder group.

4. 반응군과 비반응군의 혈액학적 검사소견 비교

치료전 평균적혈구용적은 비반응군에서 작은 것으로 나타났으나 통계학적 의미는 없었으며(p=0.090), 평균적혈구혈색소량은 차이가 없었다(p=0.119). 또한 치료전 혈청 Epo 농도는 각각 13.2±2.0, 14.6±4.6 IU/L로 양군간의 차이는 없었다(p=0.947, Fig. 3).

한편 반응군과 비반응군의 철저장정도와 관련된 지표를 비교했을 때 혈청 철농도는 양군간의 차이가 없었으며(각각 52.3±22.3, 42.3±30.0 μg/dL, p=0.560), 총철결합능도 양군간의 차이가 없었다(각각 211.1±51.4, 244.3±129.0 μg/dL, p=0.507, Fig. 4). 혈청 ferritin 치는 반응군에서 비반응군에 비해 의미있게 높은 소견을 보였으며(각각 240.3±108.4, 25.8±3.0 μg/L,

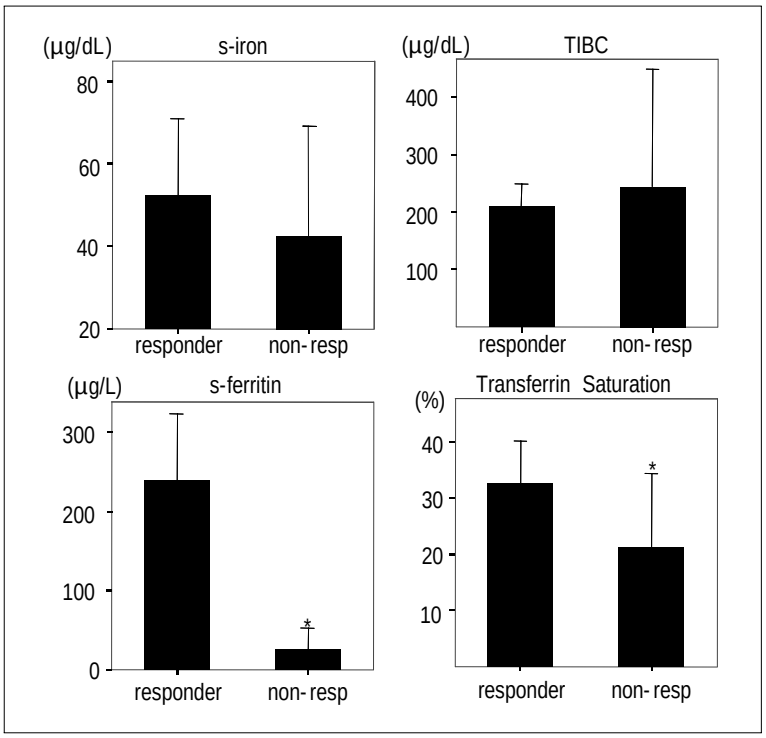

Fig. 4. Profiles of iron stores in the responder and the non-responder group. non-resp; non-responder, *; p<0.05.

p=0.025), transferrin saturation도 반응군에서 비반응군에 비해 의미있게 높은 소견을 보였다 (각각 32.7±7.9, 21.2±5.3%, p=0.045).

고 찰

본 연구자 등은 초기 당뇨병성 신증에 동반된 Epo 결핍성 빈혈 환자를 대상으로 rHuEpo를 투여하여 빈혈을 교정할 수 있었다. 20명중 14명의 환자 (60%)에서 rHuEpo의 투여로 평균 5주 내 (2 ~ 8주)에 빈혈을 교정할 수 있었다.

그동안 초기 당뇨병성 신증에 동반된 빈혈에서 rHuEpo를 투여한 연구를 보면 Kojima 등[3]은 신손상의 증거가 없는 2명의 당뇨병 환자에서 rHuEpo를 각각 3,000단위와 1,500단위를 투여하여 빈혈을 교정하였으며, Rarick 등[4]은 인슐린의존형 당뇨병 환자에서 발생한 비정형 빈혈환자 6명을 대상으로 Epoetin alfa 4,00단위를 주 3회 피하로 투여하여 12주만에 헤마토크릿이 5% 이상 증가하였다고 보고하였다.

또한 Ricerca 등[6]도 제1형 당뇨병 환자이면서 원인을 알 수 없는 빈혈이 있는 7명의 환자에서 혈중 Epo이 감소되어 있은 사실을 발견했으며, 그 중 혈색소가 9.5 g/dL 미만인 3명의 환자에서 rHuEpo를 50 ~ 60 U/kg 주 3회 투여하여 빈혈이 호전된 사실을 보고하였다.

Winkler 등[5]도 자율신경병증을 동반한 제1형 당뇨병 환자에서 rHuEpo를 투여하여 빈혈을 교정하였으며, 대부분의 환자에서 rHuEpo 투여에 따라 빠르게 혈색소치의 증가를 보였지만 철결핍성 빈혈의 경우 혈색소치의 증가를 관찰할 수 없었다고 하였다.

rHuEpo 투여와 관련하여 철결핍성 조혈 (iron-eficient erythropoiesis) 현상을 관찰할 수 있는데, 그 원인으로는 진성 철결핍 (true iron deficiency)[19]과 기능성 또는 상대적 철결핍 (functional or relative iron deficiency)[20]을 들 수 있다. 철저장상태가 정상적인 경우에도 rHuEpo 투여 초기에 기능성 철결핍이 있을 수 있으며[21], Cazzola 등[22]은 혈청 철농도와 transferrin saturation이 높은 경우를 제외하고 모든 환자에게 rHuEpo 투여 초기 4 ~ 6주간 철분 보충을 해야 한다고 하고 있다. 구체적으로 transferrin saturation이 20% 미만으로 낮거나 혈청 ferritin 농도가 100 μg/L 미만인 경우는 rHuEpo 투여시 기능성 철결핍과 철결핍성 조혈현상을 초래할 수 있다고 한다.

본 연구에서 비반응군의 경우 반응군에 비해 혈청 ferritin 농도와 transferrin saturation이 의미있게 감소되어 있었으며, 비반응군에 속했던 환자들중 2명에게 rHuEpo와 함께 철분제제를 동시에 투여했을 때 혈색소치가 각각 8.1에서 11.4 g/dL로, 7.9에서 12.7 g/dL로 상승하여 빈혈을 교정할 수 있었다. 이상의 결과는 rHuEpo에 대한 반응이 기능성 철결핍과 깊은 관계가 있으며 rHuEpo와 철분이 골수의 적혈구 생성에 필수적임을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 Epo 반응군의 경우 평균 5주 내에 목표 혈색소치에 도달하였는데 이는 rHuEpo에 대한 반응 여부를 4주안에 평가할 수 있음을 시사한다. 즉 rHuEpo를 투여하고 2주 내지 4주째에 혈색소의 증가 정도로 반응성을 평가한 후 용량을 증가시킬 것을 고려해야 한다. 또한 반응군의 경우 평균 혈색소의 변화가 주당 0.83±0.39 g/dL (0.3 ~ 1.4 g/dL/week)이고 비반응군의 경우 주당 0.13±0.14 g/dL 인 점을 고려할 때 rHuEpo 투여 2 ~ 4주후 혈색소치가 1 g/dL 이상 증가하는지로 반응성을 평가할 수 있을 것이다.

당뇨병성 신증 초기단계에서 rHuEpo의 초기 투여용량이나 유지용량에 대해 정해진 기준은 아직 없다. 본 연구에서는 rHuEpo를 4,000단위씩 주 3회 투여하였는데, 이 용량은 1회당 평균 60 U/kg 수준의 용량으로 Cazzola 등[22]이 정한 rHuEpo의 초기 투여 용량 200 ~ 250 U/kg/week과 유사하다. Winkler 등[5]은 75 U/kg/week의 저용량에서도 충분한 효과를 보고하고 있어 초기용량의 선정에 아직 논란의 여지가 있다.

또한 유지용량은 혈색소치의 변화에 따라 유동적일 수 있다. 본 연구에서는 관찰하지 않았지만 Rarick 등[4]은 4명의 환자에서 Epoetin alfa 2000 U을 주 1회 내지 2회 투여하여 정상 헤마토크릿을 유지할 수 있었으며 주당 평균 4,000 단위의 Epoetin alfa를 투여해야 한다고 하였다.

마지막으로 본 연구에 참가한 환자들 중 빈혈과 관련된 주관적 증상이 뚜렷하였던 환자들의 경우 대부분

증상이 호전되고 활동력이 증가되었다. 또한 최근 보고에 의하면 자율신경병증이 동반된 당뇨병 환자에게 rHuEpo를 투여하여 기립성 저혈압이 호전된다고 한다[23~24]. 한편 rHuEpo를 투여받은 환자에서 연구 기간동안 고혈압의 악화나 혈압의 상승, 신기능부전, 경련 등의 부작용이나 투여 중단 사례는 관찰되지 않았다. Rarick 등[4]도 Epoetin alfa를 1~2년 동안 투여받은 환자에서 장기적인 부작용을 관찰할 수 없었다고 하였다.

결론적으로 초기 당뇨병성 신증과 동반된 Epo 결핍성 빈혈에서 rHuEpo의 투여를 통해 빈혈을 교정할 수 있으며, rHuEpo에 대한 반응은 기능성 철결핍의 정도와 관련되어 있다고 생각된다. 향후 rHuEpo의 적응증, 적정 투여 용량, 치료기간, 장기적인 효과 및 부작용 등에 대해서는 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경: 본 연구자 등은 과거에 진행성 당뇨병성 신증 이전 단계에서 원인미상의 빈혈을 동반한 환자들을 관찰할 수 있었으며, 빈혈에 대한 Epo의 반응성 감소, 즉 Epo의 상대적 결핍이 빈혈의 원인이 될 수 있음을 보고한 바 있다. 이에 본 연구의 목적은 초기 당뇨병성 신증과 동반된 Epo 결핍성 빈혈에서 rHuEpo의 치료효과를 보고자 하였다.

방법: 총 29명의 Epo 결핍성 빈혈을 가진 당뇨병 환자를 Epo 투여군(남:여=8:12, 평균나이 52.9±9.2세)과 대조군(남:여=4:5, 평균나이 53.6±12.4세)로 무작위 배정하였다. Epo 투여군에게는 rHuEpo (Epokine^{R}, (주)제일제당)을 하루 4,000단위씩 주 3회 피하주사하였고 최대 8주간 사용하였다. 추적기간 동안 혈색소치가 2 g/dL 이상 상승하거나 혈색소치가 남자 14 g/dL, 여자 13 g/dL 이상으로 상승한 경우를 반응군으로 하였고 나머지를 비반응군으로 하였다.

결과: Epo 투여군과 대조군 사이의 임상적 및 생화학적 특성의 차이는 없었다. 반응군(n=14)은 비반응군과 대조군에 비해 치료 8주째 의미있는 혈색소치의 상승을 보였다(각각 13.6±1.0, 10.1±1.5, 11.2±1.2 g/dL, $p < 0.01$). 반응군의 rHuEpo의 평균 투여기간은 4.9±2.3주였다. Epo 투여군중 반응군과 비반응군 사이의 성별, 연령, 당뇨병의 유병기간, 혈청 크레아티닌치, 24시간 소변내 알부민농도, 당뇨병성 미세혈관합병증의 유무, 그리고 혈청 Epo 농도의 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 반응군은 비반응군에 비해 혈청 ferritin (각각 240.3±108.4, 25.8±3.0 μg/L, $p<0.05$)과 transferrin saturation (각각 32.7±7.9, 21.2±5.3%, $p<0.05$)이 의미있게 높은 소견을 보였다.

결론: 이상의 결과로 초기 당뇨병성 신증과 동반된 Epo 결핍성 빈혈에서 rHuEpo의 투여를 통해 빈혈을 교정할 수 있었으며, rHuEpo에 대한 반응의 정도는 당뇨병과 관련된 임상적 특성보다는 기능성 철결핍 정도와 관련되어 있다고 생각된다.

감사의 글

본 연구의 수행을 위해 합성조혈호르몬(Epokine®)을 제공해 주신 (주)제일제당에 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Robert LJ, Charles MP: *Hematologic alterations in diabetes mellitus. Am J Med 70:339-352, 1981*
2. Peterson CM, Jones RL, Koenig RJ, Melvin ET, Lehrman ML: *Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. Ann Intern Med 86:425-429, 1977*
3. Kojima K, Totsuka Y: *Anemia due to reduced serum erythropoietin concentration in non-uremic diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 27: 229-233, 1995*
4. Rarick MU, Espina BM, Colley DT, Chrusoskie A, Gandara S, Feinstein DI: *Treatment of a unique anemia in patients with IDDM with Epoetin alfa. Diabetes Care 21:423-426, 1998*
5. Winkler AS, Marsden J, Chaudhuri KR, Hambley H, Watkins PJ: *Erythropoietin depletion and anemia in diabetes mellitus. Diabet Med 16:*

813-819, 1999

6. Ricerca BM, Todaro L, Caputo S, Cotroneo P, Damiani P, Manto A, Pitocco D, Storti S, Ghirlanda G: *Blunted erythropoietin response to anemia in type 1 diabetic patients (Letter). Diabetes Care 22:647, 1999*
7. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ: *Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care 24:495-499, 2001*
8. Yun YS, Lee HC, Yoo NC, Song YD, Lim SK, Kim KR, Hahn JS, Huh KB: *Reduced erythropoietin responsiveness to anemia in diabetic patients before advanced diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract 46:223-229, 1999*
9. Lacombe C, Da Silva JL, Brunneval P, Fournier JG, Wendling F, Casadevall N, Camilleri JP, Bariety J, Varet B, Tambourin P: *Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. J Clin Invest 81: 620-623, 1988*
10. Schuster SJ, Koury ST, Bohrer M, Salceda S, Caro J: *Cellular sites of extrarenal and renal erythropoietin production in anemic rats. Br J Haematol 81:153-159, 1992*
11. Schuster SJ, Wilson JH, Erslev AJ, Caro J: *Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. Blood 70:316-318, 1987*
12. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW: *Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med 321: 158-163, 1989*
13. Lim VS, DeGowin RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels R, Perry R, Fangman J: *Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. A double-blind placebo-controlled trial. Ann Intern Med 110:108-114, 1989*
14. Fischl M, Galpin JE, Levine JD, Groopman JE, Henry DH, Kennedy P, Miles S, Robbins W, Starrett B, Zalusky R, Abels RI, Tsai HC, Rudnick SA: *Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. N Engl J Med 322:1488-1493, 1990*
15. Case DC, Bukowski RM, Carey RW, Fishkin EH, Henry DH, Jacobson RJ, Jones SE, Keller AM, Kugler JW, Nichols CR, Salmon SE, Silver RT, Storniolo AM, Wampler GL, Dooley CM, Larholt KM, Nelson RA, Abels RI: *Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. J Natl Cancer Inst 85:801-806, 1993*
16. The Canadian Erythropoietin Study Group: *Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Br Med J 300: 573-578, 1990*
17. Laupacis A: *Changes in quality of life and functional capacity in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. The Canadian Erythropoietin Study Group. Semin Nephrol 10(Suppl 1):11-19, 1990*
18. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: *The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 339:584-590, 1998*
19. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR, Korbet S, Krantz SB, Lundin AP, Nissenson AR, Ogden DA, Paganini EP, Rader B, Rutsky EA, Stivelman J, Stone WJ, Teschan P, van Stone JC, van Wyck DB, Zuckerman K, Adamson JW: *Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of*

a phase III multicenter clinical trial. Ann Intern Med 111:992-1000, 1989

20. Cazzola M, Pootrakul P, Bergamaschi G, Huebers HA, Eng M, Finch CA: *Adequacy of iron supply for erythropoiesis: In vivo observations in humans. J Lab Clin Med 110:734-739, 1987*
21. Skikne BS, Cook JD: *Effect of enhanced erythropoiesis on iron absorption. J Lab Clin Med 120:746-751, 1992*
22. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C: *Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. Blood 89:4248-4267, 1997*
23. Hoeldtke RD, Streeten D: *Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. N Engl J Med 329:611-615, 1993*
24. Winkler AS, Landau S, Watkins PJ: *Erythropoietin treatment of postural hypotension in anemic type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy: A case study of four patients(Letter). Diabetes Care 24:1121-1123, 2001*